

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 254 549

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 74 40289

(54) Acide 2-halopropionique et ses dérivés.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). C 07 C 65/02; A 61 K 31/19; C 07 C 69/76, 149/40.

(22) Date de dépôt 9 décembre 1974, à 16 h 7 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demandes de brevets déposées au Japon le 12 décembre 1973,
n. 139.199/1973, le 19 avril 1974, n. 44.634/1974, le 22 mai 1974, n. 58.116/1974
et le 9 octobre 1974, n. 116.559/1974 au nom de la demanderesse.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 28 du 11-7-1975.

(71) Déposant : Société dite : TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., résidant au Japon.

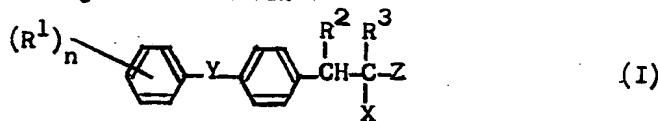
(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Alain Casalonga, 8, avenue Percier, 75008 Paris.

D

La présente invention est relative à un composé nouveau répondant à la formule générale suivante



dans laquelle R¹ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ayant 1 à 5 atomes de carbone, un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, un groupe alcoxy inférieur ayant 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe trifluorométhyle, les symboles R² et R³ ont des significations identiques ou différentes et représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ayant 1 à 5 atomes de carbone, X représente un atome d'halogène, Y représente un atome d'oxygène, un groupe alkylène-thio ayant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe alkylèneoxy ayant 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe alkylènedioxy ayant 1 à 6 atomes de carbone, Z représente un groupe carboxyle ou un groupe pouvant être converti en groupe carboxyle et n est égal à 1 ou 2.

La demanderesse a longuement étudié la question des acides 2-halogénopropioniques et de leurs dérivés et elle a réussi à synthétiser le composé nouveau de formule (I) ci-dessus ; elle a alors constaté que les composés en question possèdent une activité hypolipidémique, une activité hypoglycémique et d'autres activités biologiques qui sont remarquables.

La présente invention a donc pour objet l'obtention de nouveaux composés de formule (I) pouvant être utilisés comme médicaments, par exemple à titre de remèdes pour traiter l'hyperlipémie.

La présente invention a également pour objet les procédés de
25 production de ces composés nouveaux.

D'autres caractéristiques et avantages de la présente invention ressortiront à la lecture de la description et des revendications ci-après.

Le groupe alkyle inférieur ayant 1 à 5 atomes de carbone, représenté par R^1 , R^2 et R^3 peut être à chaîne droite ou ramifiée et est par exemple un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, butyle sec., tertiobutyle, n-pentyle, isopentyle, néopentyle, etc. L'atome d'halogène représenté par R^1 et X est un atome de chlore, de brome, d'iode ou de fluor. Le groupe alcoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone représenté par R^1 est par exemple un groupe méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy ou tertiobutoxy. Le groupe alkylèneoxy ayant 1 à 6 atomes de carbone représenté par Y peut être à chaîne droite ou ramifiée et est par exemple un groupe méthylèneoxy ($-CH_2-O-$), éthylèneoxy ($-CH_2CH_2-O-$, $CH_3\overset{1}{CH}-O-$), propylèneoxy ($-CH_2CH_2CH_2-O-$, $CH_3\overset{1}{CH}CH_2-O-$, $CH_3CH_2\overset{1}{CH}-O-$, $CH_3\overset{1}{C}(O)-$), butylèneoxy ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-O-$, $CH_3\overset{1}{CH}CH_2CH_2-O-$,

$$\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\cdot}{\text{C}}\text{HCH}_2-\text{O}-, \quad \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}-\text{O}-, \quad \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}-\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}-\text{O}-, \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}, \quad \text{CH}_3\text{CH}_2-\overset{\cdot}{\text{C}}-\text{O}-, \\ | \\ \text{CH}_3$$

5 CH₃CH-CH-O-, -CH₂CH₂CH-O-), pentylèneoxy (par exemple un groupe

$$\begin{array}{cccc}
 \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\cdot}{\text{CH}}-\text{O}-, & \text{CH}_3\overset{\cdot}{\text{CH}}\text{CH}_2\overset{\cdot}{\text{CH}}-\text{O}-, & \text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\cdot}{\text{CH}}\text{CH}-\text{O}-, & \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\cdot}{\text{CH}}\text{CH}_2-\text{O}-, \\
 & \text{CH}_3 & & \\
 10 & \text{CH}_3\text{CH}\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-, & \text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\cdot}{\text{C}}\text{CH}_2-\text{O}-, & \text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\cdot}{\text{CH}}\text{CH}-\text{O}-, \\
 & \text{CH}_3 & \text{CH}_3 & \text{CH}_3
 \end{array}$$

$$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\cdot}{\text{CH}}-\text{O}-, \quad \text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\cdot}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-, \quad \text{CH}_3\overset{\cdot}{\text{C}}\text{.CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-,$$

15 $\text{CH}_3\overset{\cdot}{\text{C}}\text{HCHCH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\overset{\cdot}{\text{C}}\text{HCH}_2\text{O}-$, $\text{CH}_3\overset{\cdot}{\text{C}}\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\overset{\cdot}{\text{C}}\text{HCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$,

-CH₂CH₂¹CHCH₂-O-, -CH₂CH₂¹CH₂CH₂CH₂CH₂-O-) et hexylèneoxy (par exemple

20 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}.\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{CH}_3\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}.\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{CH}_3\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}.\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}.\text{CH}_2\text{O}-$,

$$\text{CH}_3\text{CHCH}_2\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{O}-, \quad \text{CH}_3\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}\text{H}-\text{CH}_2-\text{O}-, \quad \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2-\text{O}-, \quad \text{CH}_3\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CHCH}}}\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-,$$

CH₃CH₂CHCH₂CH₂CH₂-O-, CH₃¹CHCH₂CH₂CH₂CH₂O-). Le groupe alkylènedioxy ayant
1 à 6 atomes de carbone représenté par Y peut être à chaîne droite ou ramifiée
et est par exemple un groupe méthylènedioxy (-O-CH₂-O-), éthylènedioxy
(-O-CH₂CH₂-O-, -O-CH-O), propylènedioxy (-O-CH₂CH₂CH₂O-, -O-CHCH₂-O-, -O-CH-O-
CH₃ CH₃ CH₂ CH₂

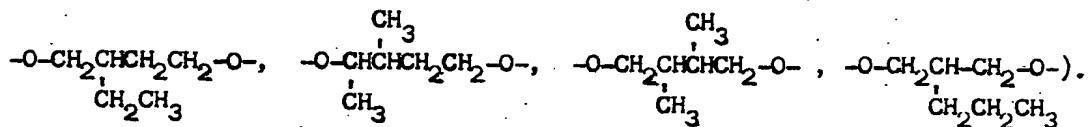
30 butylénedioxy (par exemple $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH(CH_3)_2-O-$, $-O-CH_2-CH(CH_3)_2-O-$),

pentylénedioxy (par exemple $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-O-$,

35 -O-CH₂^{CH}₃CH₂CH₂-O-, -O-CH^{CH}₃CH₂-O-, -O-CH^{CH₃}₂CH-O-, -O-CH^{CH₂CH₃}CH₂-O-),

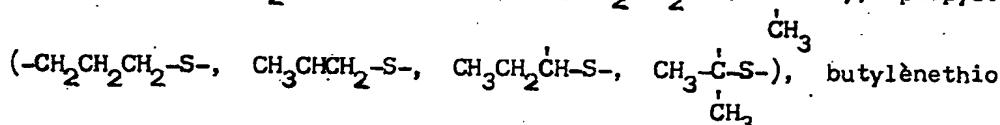
hexylénedioxy (par exemple $-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-$,

$$-\text{O}-\underset{\substack{\text{CH}_3 \\ |}}{\text{CH}_2}\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-, \quad -\text{O}-\underset{\substack{\text{CH}_3 \\ |}}{\text{CH}_2}\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}-, \quad -\text{O}-\underset{\substack{\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ |}}{\text{CHCH}_2}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-,$$

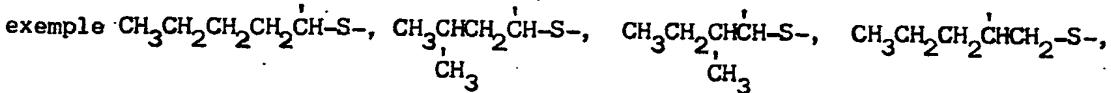


Le groupe alkylénethio ayant 1 à 6 atomes de carbone, représenté

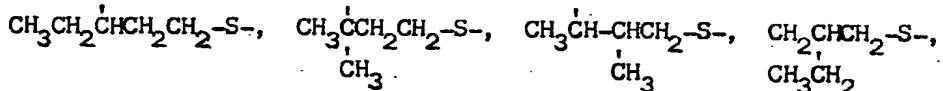
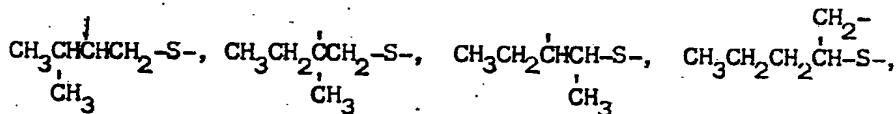
5 senté par Y peut être à chaîne droite ou ramifiée et est par exemple un groupe méthylénethio ($-\text{CH}_2\text{S}-$), éthylénethio ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$), propylénethio



10 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $\text{CH}_3\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}\text{CH}_2\text{S}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}\text{S}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}\text{CH}_2\text{S}-$, pentylénethio (par



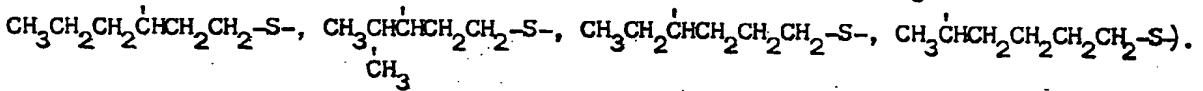
15



20 $\text{CH}_3\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}_2\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$)

et hexylénethio (par exemple $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}\text{CH}_2\text{S}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$,

25 $\text{CH}_3\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{S}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}\text{CH}_2\text{S}-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $\text{CH}_3\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$,



A titre de groupe convertible en groupe carboxyle, représenté

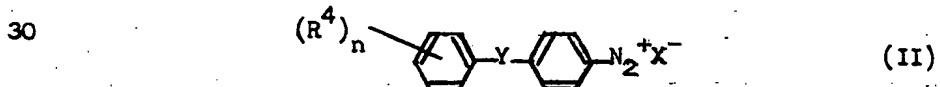
30 par Z, on peut citer les groupes formyle, cyano, aminocarbonyle, alcoxycarbonyle ayant 2 à 5 atomes de carbone (par exemple méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, n-propoxycarbonyle, isopropoxycarbonyle, n-butoxycarbonyle, isobutoxycarbonyle, tertiobutoxycarbonyle, butoxy sec.-carbonyle), les groupes mono- ou di-alkylaminocarbonyle ayant 2 à 9 atomes de carbone (par exemple N-méthylaminocarbonyle,

35 N,N-diméthylaminocarbonyle, N-éthylaminocarbonyle, N,N-diéthylaminocarbonyle, N-n-propylaminocarbonyle, N,N-di-n-propylaminocarbonyle, N-isopropylamino-carbonyle, N,N-diisopropylaminocarbonyle, N-n-butylaminocarbonyle, N,N-di-n-

butylaminocarbonyle), les groupes mono- ou di-cycloalkylaminocarbonyle ayant 6 à 13 atomes de carbone (par exemple N-cyclopentylaminocarbonyle, N,N-dicyclo-pentylaminocarbonyle, N-cyclohexylaminocarbonyle, N,N-dicyclohexylaminocarbonyle), les groupes mono- ou diarylaminocarbonyle ayant 7 à 16 atomes de carbone (par exemple N-phénylaminocarbonyle, N,N-diphénylaminocarbonyle, N-tolylaminocarbonyle, N,N-ditolylaminocarbonyle). Le composé (I) dans lequel Z est un groupe carboxyle comprend ses sels convenant en pharmacie. A titre de sels de ce genre, on peut citer un sel d'acide carboxylique avec des cations non toxiques (par exemple sodium, potassium, lithium, calcium, magnésium, ammonium, etc.) ou avec des amines organiques comme les polyhydroxyalkylamines (par exemple la N-méthylglucamine, la diéthanolamine, la triéthanolamine, le tris-hydroxyméthylaminométhane).

Les composés de formule générale (I) possèdent une activité hypolipidémique et hypoglycémique très marquée et montrent une toxicité faible et des effets secondaires peu importants. En raison de telles propriétés, ces composés peuvent être utilisés en toute sécurité comme remèdes pour traiter l'hyperlipémie et le diabète chez les mammifères, y compris l'homme. Quand un composé (I) est utilisé comme médicament de ce genre, il peut être administré ou bien tel quel ou bien en mélange avec un véhicule, un excipient et/ou un diluant convenant en pharmacie, par voie orale ou parentérale, sous diverses formes posologiques telles que des poudres, des granules, des tablettes ou comprimés, des capsules, des suppositoires et des injections. Quand on utilise l'un quelconque des composés précités pour traiter l'hyperlipémie, on peut l'administrer par voie orale ou non orale en des quantités de 0,03 - 1,0 g par 24 heures à un être humain adulte. Quand on utilise l'un quelconque de ces composés pour traiter le diabète, on peut l'administrer par voie orale ou non orale en des quantités de 0,1 - 3,0 g par 24 heures à un être humain adulte.

On peut préparer les composés de formule (I) en faisant réagir un sel de diazonium de formule (II)



(dans laquelle le symbole R⁴ a l'une des significations données ci-dessus pour R¹ ou bien désigne un groupe représenté par la formule $-N_2^+ X^-$ et les symboles X, Y et n ont les mêmes significations que ci-dessus) avec un composé éthylénique de formule générale



(dans laquelle les symboles R², R³ et Z ont les mêmes significations que ci-dessus).

Cette réaction est avantageusement conduite dans un excès moléculaire faible de composé éthylénique (III) par rapport au sel de diazonium (II).

La réaction est commodément exécutée au sein d'un solvant. A titre de solvant, on peut mentionner par exemple l'eau, le méthanol, l'éthanol, le n-propanol, l'acétone, la méthyléthylcétone, la diéthylcétone, l'éthylpropylcétone, l'acetonitrile, la N-méthylpyrrolidone, le diméthylsulfoxyde, le sulfolane, etc., ainsi que des mélanges de tels solvants. Cette réaction est exécutée de façon plus avantageuse en ajoutant un hydracide, tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide bromhydrique, au système de réaction. Quand un solvant contenant un hydracide est utilisé, des sels de diazonium (II) dans lesquels X est un anion autre qu'un atome d'halogène peuvent être utilisés comme matière de départ dans la présente invention. De plus, on peut accélérer cette réaction de façon avantageuse en utilisant un catalyseur. Le catalyseur peut être constitué par exemple par des composés du cuivre. Ainsi, les catalyseurs les plus courants sont l'oxyde cuivreux, l'oxyde cuivrique, le chlorure cuivreux, le chlorure cuivrique, le bromure cuivreux, le bromure cuivrique, le nitrate de cuivre, le sulfate de cuivre, etc. Parmi ces composés, l'oxyde cuivreux est le plus préférable. La proportion de catalyseur est ordinairement comprise entre 0,02 et 0,2 mole, de préférence 0,05 et 0,1 mole, par mole de sel de diazonium (II). Pour contrôler la vitesse de la réaction, on peut utiliser le catalyseur susmentionné en une quantité plus élevée ou en une quantité moins importante.

La température, le temps; la pression et d'autres conditions de la réaction sont choisis selon les matières de départ particulières, le solvant utilisé et le catalyseur choisi, etc. Ordinairement, la réaction progresse régulièrement à la température ambiante, obtenue par refroidissement avec de la glace. Quand un sel de diazonium (II) dans lequel R⁴ représente un groupe de formule -N₂⁺X⁻ constitue l'une des matières de départ, on obtient un composé désiré (I) dans lequel R¹ est un atome d'halogène représenté par X.

Quand Z dans le composé ainsi obtenu est un groupe carboxyle, il peut être converti d'une manière bien connue en un sel convenant en pharmacie d'un groupe carboxyle avec un cation non toxique ou avec une amine organique qui sont mentionnés par la suite ou en un ester tel qu'un méthyl ester, un éthyl ester, un n-propyl ester, un isopropyl ester correspondant. Lorsque le symbole Z dans le composé (I) est un groupe pouvant être converti en un groupe carboxyle, cette conversion peut être obtenue de manière connue. Quand le symbole Z représente un groupe cyano, un groupe alcoxycarbonyle ou un groupe aminocarbonyle substitué ou non substitué, il peut être converti en un groupe carboxyle par hydrolyse, tandis que, si Z est un groupe formyle, il peut être oxydé en un groupe carboxyle. Quand Z est un groupe cyano, il peut également être converti en un groupe aminocarbonyle. Par exemple, on peut effectuer l'hydrolyse en traitant le composé (I) avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique ou l'acide

carbonique ou avec une base telle que l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, le carbonate de sodium ou le carbonate de potassium. Une telle réaction peut avoir lieu en présence d'un alcool tel que le méthanol ou l'éthanol, selon les nécessités. On peut oxyder le groupe formyle en faisant agir un agent d'oxydation sur le composé (I) dans un solvant approprié. Des exemples d'un tel agent oxydant comprennent le bichromate de potassium, le chromate de potassium, le permanganate de potassium, le peroxyde d'hydrogène, le peroxyde de baryum, l'acide peracétique, l'acide perbenzoïque, l'acide hypochloreux et l'ozone. La température, le temps et d'autres conditions de l'hydrolyse et de la réaction d'oxydation susmentionnées sont choisis selon des facteurs tels que le composé désiré (I), le solvant et le procédé choisis.

Le composé (I) ainsi obtenu peut être séparé et purifié par des procédés de séparation-purification connus tels qu'une cristallisation, une recristallisation, une concentration, une distillation, une chromatographie, etc.

Le sel de diazonium (II) constituant la matière de départ peut être préparé en diazotant le composé amino correspondant en présence d'un hydracide, d'une manière connue, ou en mettant en contact un sel de diazonium (II) dans lequel X est un anion autre qu'un halogène avec un hydracide.

Exemple de référence 1

Dans 120 ml d'éthanol, on dissout 31,2 g de phénol auquel on a ajouté 24 g d'une solution méthanolique contenant 28 % de méthoxyde de sodium et 0,3 g d'iodure de potassium. Ensuite, on ajoute 20 g de 4-(2-bromoéthyl)acétanilide au mélange qu'on porte au reflux pendant 3 heures et demie. Après avoir éliminé le solvant par distillation, on ajoute au résidu une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium dans 200 ml d'eau, puis on filtre pour recueillir les cristaux formés. Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 12 g de 4-(2-phénoxyéthyl)-acétanilide fondant à 121-123°C.

A une solution mixte comprenant 30 ml d'acide chlorhydrique et 20 ml d'eau, on ajoute 10 g de 4-(2-phénoxyéthyl) acétanilide et on porte le mélange au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, on filtre pour recueillir les cristaux formés. Une recristallisation dans l'eau donne 7,5 g de chlrohydrate de 4-(2-phénoxyéthyl)aniline fondant à 189-191°C.

Exemple de référence 2

On porte au reflux pendant 5 heures un mélange comprenant 37,8 g de 1-phényl-1-bromo-2-méthyl-propane, 23,6 g de p-nitrophénol, 150 ml d'éthanol et 9,5 g de méthoxyde de sodium. Lorsque la réaction est terminée, on chasse l'éthanol par distillation et on soumet le résidu à une extraction par l'éther. On lave l'extrait avec une solution aqueuse à 5 % d'hydroxyde de sodium et ensuite avec de l'eau. Après séchage sur du sulfate de magnésium,

on chasse le solvant par distillation. On obtient ainsi une substance huileuse rouge, qui est du 1-phényl-1-(4-nitrophénoxy)-2-méthylpropane brut qu'on dissout dans 100 ml de méthanol et qu'on soumet ensuite à une réduction catalytique en utilisant un catalyseur au palladium et au charbon. Lorsque la réduction est terminée, on élimine le catalyseur par filtration. On dissout la substance huileuse résultant de l'élimination du solvant dans 50 ml d'éther et on ajoute HCl concentré à la solution, ce qui donne du chlorhydrate de 4-(1-phényl-2-méthylpropoxy)aniline fondant à 165-168°C.

Exemple de référence 3

10 On agite un mélange comprenant 240 g de chlorure de p-chlorobenzyle, 240 g de p-acétaminophénol, 850 ml d'éthanol et 290 g d'une solution méthanolique à 28 % de méthoxyde de sodium, tout en chauffant ce mélange sur un brûleur à manchon. La réaction démarre brusquement au voisinage de 65°C et le mélange commence à subir un reflux vigoureux. (On retire 15 le brûleur à manchon). On porte le mélange réactionnel au reflux pendant 2 heures et demie, après quoi on élimine environ 700 ml du solvant par distillation. On verse le résidu dans 1 litre d'une solution aqueuse à 4 % de NaOH (contenant de la glace) et on filtre pour séparer le précipité résultant, qui est constitué par des cristaux blancs de 4-acétaminophénoxy-4-chlorophényl-20 méthane.

On ne sèche pas les cristaux blancs obtenus par le procédé décrit ci-dessus mais on les dissout directement dans 1,5 kg de n-propanol et, après addition de 120 g de granules de NaOH, on porte la solution au reflux pendant 5 heures, tout en agitant. Lorsque la réaction est terminée, on concentre le mélange sous pression réduite pour éliminer environ 600 ml du solvant et, tout en agitant, on ajoute 2 kg d'eau glacée. On filtre pour séparer le précipité résultant, à savoir la 4-(4-chlorobenzylxy)aniline, sous forme de granules bruns qu'on lave à l'eau. Le rendement est de 324 g et le point de fusion de 102°C.

Exemple de référence 4

Dans 500 ml de méthanol, on dissout 25 g de 4-(4-chlorophénoxy-méthyl)nitrobenzène et, en ajoutant du nickel de Raney, on secoue la solution en atmosphère d'hydrogène. Une quantité totale de 2,5 l d'hydrogène est absorbée. On sépare le nickel de Raney par filtration et on concentre le filtrat jusqu'à environ 40 ml. On recueille les cristaux résultants par filtration. On obtient ainsi 3,5 g de 4-(4-chlorophénoxy-méthyl)aniline fondant à 125-126°C.

Exemple de référence 5

Dans 50 ml de diméthylformamide, on dissout 58,8 g de m-trifluorométhylphénol et 24 g d'hydroxyde de potassium, puis on ajoute 57,2 g de p-nitrochlorobenzène et 200 mg de poudre de cuivre.

On porte le mélange au reflux pendant 7 heures, puis on le verse dans 1 litre d'une solution diluée froide d'hydroxyde de sodium. On filtre pour récupérer les cristaux résultants qu'on distille sous pression réduite. On obtient ainsi 76,7 g de 4-(3-trifluorométhylphénoxy)nitrobenzène
5 bouillant à 140-145°C/1 mm Hg.

Dans 300 ml de benzène, on dissout 76,6 g du 4-(3-trifluorométhylphénoxy)nitrobenzène et, tout en ajoutant 300 mg d'un catalyseur à 10 % de palladium sur du charbon (à l'état humide), on exécute la réduction sous pression atmosphérique.

10 On filtre pour séparer le catalyseur et on chasse le solvant par distillation, ce qui laisse 67,7 g de 4-(3-trifluorométhylphénoxy)aniline sous forme d'un produit huileux.

Exemple de référence 6

Tout en agitant un mélange comprenant 37,8 g de 1-phényl-15 1-bromo-2-méthylpropane, 23,6 g de p-nitrophénol, 150 ml d'éthanol et 9,5 g de méthylate de sodium, on le porte au reflux pendant 5 heures. Lorsque la réaction est terminée, on chasse l'éthanol par distillation et on extrait le résidu par l'éther. On lave l'extrait éthétré avec une solution aqueuse à 5 % d'hydroxyde de sodium et avec de l'eau, puis on le sèche sur du sulfate de magnésium. On chasse le solvant par distillation, ce qui laisse le 1-phényl-20 1-(4-nitrophénoxy)-2-méthylpropane brut sous forme d'une substance huileuse de couleur rouge. On soumet cette substance huileuse à une réduction catalytique en utilisant un catalyseur au palladium sur du charbon. Lorsque la réduction est terminée, on filtre pour séparer le catalyseur et on chasse le solvant par distillation. On dissout la substance huileuse résultante dans 50 ml d'éther. 25 Après avoir ajouté de l'acide chlorhydrique concentré à la solution, on obtient le chlorhydrate de 4-(1-phényl-2-méthylpropoxy)aniline fondant à 165-168°C.

Exemple 1-(1)

Dans 500 ml d'acétone, on dissout 94 g de 4-(4-chloro-30 benzyloxy)aniline et, à température ambiante, on ajoute un mélange de 200 g d'acide chlorhydrique et de 100 g d'eau. On refroidit parfaitement la solution avec de la glace. Tout en agitant la solution, on ajoute une solution de 30,8 g de nitrite de sodium dans 100 ml d'eau, puis 100 g d'acrylate d'éthyle et, finalement, 5,8 g d'oxyde cuivreux en poudre. De l'azote gazeux se dégage par petites portions. On retire le bain de glace après 10 minutes et, à 12°C, on ajoute encore 5,8 g d'oxyde cuivreux. Pendant que N₂ gazeux ^{se}dégage à une cadence modérée, la température augmente graduellement. On agite le mélange à température ambiante pendant 7 heures. Lorsque la réaction est terminée, on concentre le mélange réactionnel sous pression réduite et on l'extrait par 35 l'acétate d'éthyle. On chasse l'acétate d'éthyle par distillation et on purifie 40

l'huile résiduelle rouge par chromatographie sur une colonne de gel de silice. Ce procédé donne 70 g d'éthyl 2-chloro-3-/4-(4-chlorobenzylxy)phénylpropionate sous forme d'un produit huileux jaunâtre. On utilise un mélange de cyclohexane et de benzène comme solvant d'élution (tout d'abord sous forme d'un mélange 1:1 et ensuite sous forme d'un mélange 1:4).

5 Spectre RMN (δ ppm, CCl_4)

1,17(3H, t); 3,01 - 3,21(2H, m); 4,08(2H, q); 4,23
(1H, t); 4,89(2H, s); 6,74(2H, d); 7,02(2H, d);
7,22(4H, s). (s = singulet ; d = doublet ; m = multiplet ;
q = quartet ; t = triplet).

10

Exemples 1-(2) à 1-(57)

De la même façon que dans l'exemple 1-(1), on prépare les composés suivants :

	Exemple	Composé obtenu	Composé de départ
15	1-(2)	acide 2-chloro-3- <u>/4</u> -(4-chlorobenzylxy)phénylpropionique ; P.F. : 119-121°C	4-(4-chlorobenzylxy) aniline Acide acrylique
20	1-(3)	Ethyl 2-chloro-3- <u>/4</u> -(2-chlorobenzylxy)phénylpropionate, substance huileuse jaune Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$) 1,16(3H, t); 3,07-3,26(2H, m); 4,13(2H, q); 4,38(1H, t); 5,07 (2H, s); 6,79-7,60(8H, m)	4-(2-chlorobenzylxy) aniline Acrylate d'éthyle
25	1-(4)	Ethyl 2-chloro-3- <u>/4</u> -(4-méthylbenzylxy)phénylpropionate ; P.F. : 20-24°C Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$) 1,22(3H, t); 2,37(3H, s); 3,23 (2H, m); 4,20(2H, q); 4,40(1H, t); 5,02(2H, s); 6,74-7,54(8H, m)	4-(4-méthylbenzylxy) aniline Acrylate d'éthyle
30	1-(5)	Ethyl 2-chloro-3- <u>/4</u> -(4-méthoxybenzylxy)phénylpropionate Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$) 1,13(3H, t); 3,15(2H, m); 3,68 (3H, s); 4,10(2H, q); 4,35(1H, t); 4,86(2H, s); 6,7-7,5(8H, m)	4-(4-méthoxybenzylxy) aniline Acrylate d'éthyle
35	1-(6)	Ethyl 2-chloro-3-(4-benzylxy-phényl)propionate Substance huileuse jaune Spectre RMN (δ ppm, CCl_4) 1,12(3H, t); 3,00-3,22(2H, m); 4,06(2H, q); 4,25(1H, t); 4,90(2H, s); 6,80(2H, d); 7,01(2H, d); 7,27(5H, s)	4-benzylxy aniline Acrylate d'éthyle
40			
45			

Exemple	Composé obtenu	Composé de départ
5 1-(7)	Méthyl 2-chloro-2-méthyl-3- <u>/4-</u> (2-fluorobenzylxy)-phényl/ <u>/</u> propionate Huile jaune Spectre RMN (δ ppm, CDCl ₃) 1,6(3H, s); 3,3(2H, s); 3,7(3H, s); 5,1(2H, s); 7,2(8H, m)	4-(2-fluorobenzylxy) aniline Méthacrylate de méthyle
10 1-(8)	Méthyl 2-bromo-2-méthyl-3- <u>/4-</u> (3,4-dichlorobenzylxy)phényl/ <u>/</u> propionate Substance huileuse jaune Spectre RMN (δ ppm, CDCl ₃) 1,82(3H, s); 3,43(2H, d); 3,80 3H, s); 5,0(2H, s); 6,84(2H, d); 7,20(2H, d); 7,4(3H, m)	4-(3,4-dichlorobenzylxy) aniline Méthacrylate de méthyle
15 1-(9)	Ethyl 2-chloro-3- <u>/4-</u> (2-phényl- éthyloxy)phényl/ <u>/</u> propionate Substance huileuse jaune Spectre RMN (δ ppm, CDCl ₃) 1,2(3H, t); 3,2(4H, m); 4,2 (5H, m); 6,8(2H, d); 7,1(2H, d); 7,25(5H, s)	4-(2-phényléthyloxy) aniline Acrylate d'éthyle
20 1-(10)	Méthyl 2-chloro-3- <u>/4-</u> (2-phényl- éthyloxy)phényl/ <u>/</u> propionate Substance huileuse rouge Spectre IR (cm ⁻¹) 1740, 1605, 1505, 1240, 1015, 750, 700	4-(2-phényléthyloxy) aniline Acrylate de méthyle
25 1-(11)	Ethyl 2-chloro-3- <u>/4-</u> [2-(4- chlorophénoxy)-éthoxy]phényl/ <u>/</u> propionate aiguilles ; P.F. : 81-82°C.	4-(2-(4-chlorophénoxy)- éthoxy)aniline Acrylate d'éthyle
30 1-(12)	Ethyl 2-chloro-3- <u>/4-</u> (4-chloro- phénoxyméthyl)-phényl/ <u>/</u> propionate Spectre RMN (δ ppm, CDCl ₃) 1,20(3H, t); 3,22(2H, m); 4,07 (2H, q); 4,43(1H, t); 4,97(2H, s); 6,7-7,5(8H, m)	4-(4-chlorophénoxyméthyl) aniline Acrylate d'éthyle
35 1-(13)	2-chloro-3-(4-benzylxyphényl) propionamide P.F. 134-135°C	4-benzylxy aniline Acrylamide
40 1-(14)	2-chloro-3- <u>/4-</u> (2-phényléthyloxy) phényl/ <u>/</u> propionamide P.F. 101°C	4-(2-phényléthyloxy) aniline Acrylamide

	Exemple	Composé obtenu	Composé de départ
5	1-(15)	Ethyl 2-chloro-3- <u>/4-(3-phénylpropyloxy)phényl/</u> propionate Substance huileuse Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$) 1,20(3H, t); 2,09(2H, m); 2,80 (2H, t); 3,20(2H, m); 3,93(2H, t); 4,18(2H, q); 4,39(2H, t); 6,80 (2H, d); 7,10(2H, d); 7,20(5H, s)	4-(3-phénylpropyloxy) aniline Acrylate d'éthyle
10	1-(16)	Ethyl 2-chloro-3- <u>/4-(4-phénylbutoxy)phényl/</u> propionate Substance huileuse jaune Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$) 1,17(3H, t); 1,73(4H, m); 2,63 (2H, t); 3,15(2H, m); 3,87(2H, t); 4,10(2H, q); 4,33(1H, t); 6,7- 7,4(9H, m)	4-(4-phénylbutoxy) aniline Acrylate d'éthyle
15	1-(17)	Ethyl 2-chloro-3-(4-benzyl-thiophényl)propionate Substance huileuse Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$) 1,20(3H, t); 3,20(2H, m); 4,09 (2H, s); 4,18(2H, q); 4,40(1H, t); 6,90-7,60(9H, m)	Chlorhydrate de 4-benzylthioaniline Acrylate d'éthyle
20	1-(18)	Ethyl 2-chloro-3- <u>/4-(4-fluorobenzyl)oxy)phényl/</u> propionate Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$) 1,09(3H, t); 3,15(2H, m); 4,06 (2H, q); 4,35(1H, t); 4,83(2H, s); 6,7-7,5(8H, m)	4-(4-fluorobenzyl)oxy aniline Acrylate d'éthyle
25	1-(19)	Ethyl 2-chloro-3- <u>/4-(3-fluorobenzyl)oxy)phényl/</u> propionate Substance huileuse Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$) 1,17(3H, t); 3,19(2H, m); 4,13 (2H, q); 4,36(1H, t); 4,97(2H, s); 6,67-7,53(8H, m)	Chlorhydrate de 4-(3- fluorobenzyl)oxy)aniline Acrylate d'éthyle
30	1-(20)	Ethyl 2-chloro-3- <u>/4-(2-fluorobenzyl)oxy)phényl/</u> propionate Substance huileuse jaune Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$) 1,19(3H, t); 2,87-3,53(2H, m); 4,16(2H, q); 4,39(1H, t); 5,08 (2H, s); 6,82-7,62(8H, m)	4-(2-fluorobenzyl)oxy aniline Acrylate d'éthyle
35	1-(21)	Acide 2-chloro-3- <u>/4-(3-chlorobenzyl)oxy)phényl/</u> propionique P.F. 88-89°C	4-(3-chlorobenzyl)oxy aniline Acide acrylique
40			
45			

Exemple	Composé obtenu	Composé de départ
5 1-(22)	Ethyl 2-chloro-3- <u>4-(3-trifluorométhylbenzyloxy)-phényl</u> /propionate Substance huileuse Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$) 1,20(3H,t); 3,20(2H,m); 3,80-4,60(3H,m); 5,05 (2H,s); 6,70-7,90(8H,m)	4-(3-trifluorométhylbenzyloxy) aniline Acrylate d'éthyle
10 1-(23)	N-phényl-2-chloro-3- <u>4-(4-chlorobenzylbenzyloxy)-phényl</u> /propionamide Cristaux blancs P.F. 177-178°C	4-(4-chlorobenzylbenzyloxy) aniline N-phényleacrylamide
15 1-(24)	N-isopropyl-2-chloro-3- <u>4-(2-phényléthyloxy)-phényl</u> /propionamide Cristaux blancs P.F. : 98-99°C	4-(2-phényléthyloxy) aniline N-isopropylacrylamide
20 1-(25)	N-méthyl-N-(n-butyl)-2-chloro-3- <u>4-(2-phényléthyloxy)phényl</u> /propionamide Substance huileuse Spectre RMN (δ ppm, CCl_4) 0,91(3H,t); 1,33(4H,large); 2,84(3H,d); 3,09(2H,t); 3,27 (2H,t); 2,80-3,63(2H,m); 4,08 (2H,t); 4,33-4,56(1H,m); 6,73 (2H,d); 7,07(2H,d); 7,16(5H,s)	4-(2-phényléthyloxy) aniline N-méthyl-N-(n-butyl) acrylamide
25 30 1-(26)	Ethyl 2-chloro-3-(4-phénoxy-méthylphényl)propionate Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$) 1,17(3H,t); 3,21(2H,m); 4,11 (2H,q); 4,40(1H,t); 4,97(2H,s); 6,7-7,5(5H,m)	4-phénoxyméthylaniline Acrylate d'éthyle
35 40 1-(27)	Ethyl 2-chloro-3- <u>4-(1-phényléthyloxy)phényl</u> /propionate Substance huileuse jaune Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$) 1,10(3H,t); 1,58(3H,d); 2,79- 3,43(2H,m); 4,07(2H,q); 4,30 (1H,t); 5,23(1H,q); 6,77(2H,d); 6,96(2H,d); 7,23(5H,s)	4-(1-phényléthyloxy) aniline Acrylate d'éthyle
45 1-(28)	Ethyl 2-chloro-3- <u>4-(2-phénoxyéthoxy)phényl</u> /propionate P.F. 80-81°C	4-(2-phénoxyéthoxy) aniline Acrylate d'éthyle

	Exemple	Composé obtenu	Composé de départ
5	1-(29)	Ethyl 2-chloro-3- <u>4</u> -(1-phénylpropyloxy)phényl/propionate Substance huileuse jaune Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$) 0,93(3H, t); 1,09(3H, t); 1,83 2H, q); 2,77-3,49(2H, m); 4,07 2H, q); 4,29(1H, t); 4,95(1H, t); 6,76(2H, d); 6,97(2H, d); 7,23 (5H, s)	4-(1-phénylpropyloxy)aniline Acrylate d'éthyle
10	1-(30)	Ethyl 2-chloro-3- <u>4</u> -(1-phénylbutyloxy)phényl/propionate Substance huileuse jaune Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$) 0,77-2,13(7H, m); 1,13(3H, t); 2,78-3,43(2H, m); 4,08(2H, q); 4,33(1H, t); 5,05(1H, t); 6,76 (2H, d); 6,96(2H, d); 7,26(5H, s)	4-(1-phénylbutyloxy) aniline Acrylate d'éthyle
15	1-(31)	Ethyl 2-chloro-3- <u>4</u> -(1-phényl-2-méthylpropyloxy)phényl/ propionate Substance huileuse jaune Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$) 0,85-1,29(9H, m); 1,87-2,43 (1H, m); 2,79-3,47(2H, m); 4,11 (2H, q); 4,33 (1H, t); 4,77(1H, d); 6,76(2H, d); 7,00(2H, d); 7,27(5H, s)	4-(1-phényl-2-méthyl- propyloxy)aniline Acrylate d'éthyle
20	1-(32)	Ethyl 2-chloro-3- <u>4</u> -(1-phénylpentyloxy)phényl/propionate Substance huileuse Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$) 0,67-2,30(12H, m); 3,10(2H, m); 4,17(2H, m); 4,37(1H, t); 5,08 (1H, t); 6,90(4H, q); 7,30(5H, s)	4-(1-phénylpentyloxy) aniline Acrylate d'éthyle
25	1-(33)	Ethyl 2-chloro-3- <u>4</u> -(1-phénoxy- éthyl)phényl/propionate Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$). 1,12(3H, t); 1,56(3H, d); 3,16 (2H, m); 4,08(2H, q); 4,38(1H, t); 5,21(1H, q); 6,6-7,4(9H, m)	4-(1-phénoxyéthyl)aniline Acrylate d'éthyle
30	1-(34)	Ethyl 2-chloro-3- <u>4</u> -(1-méthyl- 2-phényléthyloxy)phényl/ propionate Substance huileuse Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$) 1,17(3H, t); 1,20(3H, t); 2,90 (4H, m); 4,13(2H, q); 4,33(1H, t); 4,46(1H, m); 6,77(2H, d); 7,07 (2H, d); 7,17(5H, s)	4-(1-méthyl-2-phényléthyloxy) aniline Acrylate d'éthyle
35			
40			
45			
50			

Exemple	Composé obtenu	Composé de départ
5 1-(35)	Ethyl 2-chloro-3- <u>/4</u> -(4-chlorophénoxy)phényl <u>/</u> propionate Substance huileuse jaune Spectre RMN (δ ppm, CDCl_3) 2,82-3,63(2H,m); 4,48(1H,t); 6,94(4H,d); 7,42(2H,d); 7,45(2H,d)	4-chloro-4'-aminobiphénylether Acrylate d'éthyle
10 1-(36)	Isobutyl 2-chloro-3- <u>/4</u> -(4-chlorophénoxy)phényl <u>/</u> propionate Substance huileuse jaune Spectre RMN (δ ppm, CDCl_3) 0,88(6H,d); 1,44-2,16(1H,m); 2,93-3,57(2H,m); 3,90(2H,d); 4,42(1H,t); 6,78-7,31(8H,m)	4-chloro-4'-aminobiphénylether Isobutyl acrylate
15 1-(37)	2-chloro-3- <u>/4</u> -(4-chlorophénoxy)phényl <u>/</u> propionitrile P.F. 56-57°C	4-chloro-4'-aminobiphénylether Acrylonitrile
20 1-(38)	Ethyl 2-chloro-3- <u>/4</u> -(3-chlorophénoxy)phényl <u>/</u> propionate Substance huileuse Spectre RMN (δ ppm, CCl_4) 1,23(3H,t); 2,88-3,53(2H,m); 4,16(2H,q); 4,33(1H,t); 6,76- 7,29(8H,m)	3-chloro-4'-aminobiphénylether Acrylate d'éthyle
25 1-(39)	Ethyl 2-chloro-3- <u>/4</u> -(2-chlorophénoxy)phényl <u>/</u> propionate Spectre RMN (δ ppm, CCl_4) 1,23(3H,t); 2,84-3,51(2H,m); 4,13(2H,q); 4,27(1H,t); 6,73- 7,50(8H,m)	2-chloro-4'-aminobiphénylether Acrylate d'éthyle
30 1-(40)	2-chloro-3- <u>/4</u> -(4-chlorophénoxy)phényl <u>/</u> propionaldéhyde Substance huileuse Spectre RMN (δ ppm, CDCl_3) 2,73-3,46(2H,m); 4,10-4,37(1H, m); 6,73-7,24(8H,m); 9,44(1H,d)	4-chloro-4'-aminobiphénylether Acroléine
35 1-(41)	2-chloro-3- <u>/4</u> -(4-chlorophénoxy)phényl <u>/</u> propionamide P.F. 109-111°C	4-chloro-4'-aminobiphénylether Acrylamide
40 1-(42)	Ethyl 2-chloro-3- <u>/4</u> -(4-chlorophénoxy)phényl <u>/</u> butyrate Substance huileuse Spectre RMN (δ ppm, CDCl_3) 1,10(3H,t); 1,45(3H,d); 3,16- 4,78(2H,m); 4,17(2H,q); 6,90- 7,43(8H,m)	4-chloro-4'-aminobiphénylether Crotonate d'éthyle

	Exemple	Composé obtenu	Composé de départ
5	1-(43)	Ethyl 2-chloro-3- <u>/4</u> -(4-méthyl-phénoxy)phényl/propionate Substance huileuse Spectre RMN (δ ppm, CCl_4) 1,23(3H, t); 2,81-3,50(2H, m); 2,26(3H, s); 4,13(2H, q); 4,26 (1H, t); 6,75-7,16(8H, m)	4-méthyl-4'-aminobiphénylethéter Acrylate d'éthyle
10	1-(44)	Ethyl 2-chloro-3- <u>/4</u> -(4-fluoro-phénoxy)phényl/propionate Substance huileuse Spectre RMN (δ ppm, CCl_4) 1,23(3H, t); 2,85-3,51(2H, m); 4,14(2H, q); 4,29(1H, t); 6,76- 7,23(8H, m)	4-fluoro-4'-aminobiphénylethéter Acrylate d'éthyle
15	1-(45)	Acide 2-chloro-3- <u>/4</u> -(4-chlorophénoxy)phényl/propionique Substance huileuse Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$) 2,82-3,63(2H, m); 4,48(1H, t); 6,94(4H, d); 7,42(2H, d); 7,45 (2H, d)	4-chloro-4'-aminobiphénylethéter Acide acrylique
20	1-(46)	N-phényl-2-chloro-3- <u>/4</u> -(4-chlorophénoxy)phényl/propionamide P.F. 135-137°C	4-chloro-4'-aminobiphénylethéter N-phénylacrylamide
25	1-(47)	N,N-diisopropyl-2-chloro-3- <u>/4</u> -(4-chlorophénoxy)phényl/propionamide Substance huileuse Spectre RMN (δ ppm, CCl_4) 0,97(3H, d); 1,13(3H, d); 1,22 (3H, d); 1,33(3H, d); 2,80-4,09 (4H, m), 4,46(1H, q); 6,81(4H, d); 7,18(4H, d)	4-chloro-4'-amino-biphénylethéter N,N-diisopropylacrylamide
30	1-(48)	N-cyclohexyl-2-chloro-3- <u>/4</u> -(4-chlorophénoxy)phényl/propionamide P.F. 148-149°C	4-chloro-4'-aminobiphénylethéter N-cyclohexylacrylamide
35	1-(49)	Ethyl-2-chloro-3- <u>/4</u> -(4-méthoxy-phénoxy)phényl/propionate Substance huileuse Spectre RMN (δ ppm, CCl_4) 1,19(3H, t); 2,81-3,50(2H, m); 3,72(3H, s); 4,12(2H, q); 4,27 (1H, t); 6,80(2H, d); 6,84(4H, s); 7,06(2H, d)	4-méthoxy-4'-aminobiphénylethéter Acrylate d'éthyle

Exemple	Composé obtenu	Composé de départ
1-(57) 5 10	Acide 2-chloro-3- <u>/4-</u> (1-phénylpropoxy)phénylpropionique Substance huileuse jaune Spectre RMN (δ ppm, CDCl_3) 0,97(3H, t); 1,90(2H, m); 3,10 (2H, m); 4,33(1H, t); 4,97(1H, t); 6,73(2H, d); 7,03(2H, d); 7,23 (5H, s); 8,67(1H, s)	4-(1-phénylpropoxy)aniline Acide acrylique

Exemple 2-(1)

Dans 60 ml d'acétone, on dissout 6 g de 4,4'-diaminobiphénylether et, tout en refroidissant avec de la glace et en agitant, on ajoute 15 ml d'acide chlorhydrique, une solution de 4,8 g de nitrite de sodium dans 9 ml d'eau, 15 ml d'acrylate d'éthyle, et 0,2 g d'oxyde cuivreux finement divisé, dans l'ordre mentionné. On agite le mélange à 10°C pendant 20 minutes et à la température ambiante pendant 1 heure, puis on l'extrait par l'éther. On soumet le produit brut ainsi obtenu à une distillation sous pression réduite. On obtient ainsi 8,3 g d'éthyl 2-chloro-3-/4-(4-chlorophénoxy)phénylpropionate sous forme d'un produit huileux bouillant à 200-210°C/0,1-0,2 mm Hg.

Exemples 2-(2) à 2-(7)

D'une manière similaire à celle qui est décrite dans l'exemple 2-(1), on prépare les composés suivants :

Exemple	Composé obtenu	Composé de départ
2-(2) 25	2-chloro-3- <u>/4-</u> (4-chlorophénoxy)-phénylpropionitrile P.F. 56-57°C	4,4'-diaminobiphénylether Acrylonitrile
2-(3) 30	2-chloro-3- <u>/4-</u> (4-chlorophénoxy)-phénylpropionamide P.F. 109-111°C	4,4'-diaminobiphénylether Acrylamide
2-(4) 35	2-chloro-3- <u>/4-</u> (4-chlorophénoxy)-phénylpropionaldéhyde Substance huileuse Spectre RMN (δ ppm, CDCl_3) 2,73-3,46(2H, m); 4,10-4,37(1H, m); 6,73-7,24(8H, m); 9,44(1H, d)	4,4'-diaminobiphénylether Acroléine
2-(5) 40	Ethyl 2-bromo-3- <u>/4-</u> (4-bromo-phénoxy)phénylpropionate Substance huileuse Spectre RMN (δ ppm, CDCl_3) 1,20(3H, t); 2,93-3,61(2H, m); 4,13(2H, q); 4,30(1H, t); 6,67- 7,38(8H, m)	4,4'-diaminobiphénylether Acide bromhydrique Acrylate d'éthyle

	Exemple	Composé obtenu	Composés de départ
5	2-(6)	Ethyl 2-chloro-3- <u>4</u> -(4-chlorophénoxy)phénylbutyrate Substance huileuse Spectre RMN (δ ppm, CDCl_3) 1,10(3H, t); 1,45(3H, d); 3,16- 4,78(2H, m); 4,17(2H, q); 6,90- 7,43(8H, m)	4,4'-diaminobiphényl éther Crotonate d'éthyle
10	2-(7)	Méthyl 2-chloro-2-méthyl-3- <u>4</u> -(4-chlorophénoxy)phénylpropionate Spectre RMN (δ ppm, CCl_4) 1,64(3H, s); 3,26(2H, s); 3,69(3H, s); 6,87(4H, d); 7,13(2H, d); 7,23(2H, d)	4,4'-diaminobiphényl éther Méthacrylate de méthyle

Exemple 3-(1)

Dans 40 ml de méthanol, on dissout 5,0 g d'éthyl 2-chloro-3-4-(4-chlorobenzyl oxy)phénylpropionate et on ajoute 6,0 g d'une solution aqueuse à 20 % d'hydroxyde de sodium. On agite le mélange à température ambiante pendant 3 heures et on recueille les cristaux blancs résultants par filtration, puis on les lave à l'éther. On obtient ainsi 3,9 g de 2-chloro-3-4-(4-chlorobenzyl oxy)phénylpropionate de sodium monohydraté sous forme de cristaux blancs fondant à 218-221°C. D'une manière similaire à l'exemple 3-(1), on prépare, les sels suivants à partir des esters correspondants.

	Exemple	Sel obtenu
25	3-(2)	2-chloro-3-(4-benzyl oxyphényl) propionate de sodium monohydraté P.F. 214-216°C
30	3-(3)	2-chloro-3- <u>4</u> -(1-phényl éthyloxy)phénylpropionate de sodium monohydraté P.F. 171-174°C
35	3-(4)	2-chloro-3- <u>4</u> -(1-phényl propoxy)phénylpropionate de sodium P.F. 183-184°C
40	3-(5)	2-chloro-3- <u>4</u> -(4-chlorophénoxy)phénylpropionate de sodium P.F. 182-183°C
	3-(6)	2-chloro-3- <u>4</u> -(3-chlorophénoxy)phénylpropionate de sodium P.F. 175-177°C

Exemple	Sel obtenu
3-(7)	2-chloro-3- <u>4-(2-chlorophenoxy)phenyl</u> / propionate de sodium P.F. 172-174°C
5 3-(8)	2-chloro-3- <u>4-(4-chlorophenoxy)phenyl</u> /butyrate de sodium P.F. 103°C (avec décomposition)
10 3-(9)	2-chloro-3- <u>4-(4-méthylphenoxy)phenyl</u> /propionate de sodium . P.F. 195°C
3-(10)	2-chloro-3- <u>4-(4-fluorophenoxy)phenyl</u> /propionate de sodium P.F. 194-195°C
15 3-(11)	2-chloro-3- <u>4-(4-methoxyphenoxy)phenyl</u> /propionate de sodium Aiguilles blanches. P.F. 195-197°C
3-(12)	2-chloro-3- <u>4-(3-trifluoromethylphenoxy)phenyl</u> /propionate de sodium P.F. 164-166°C

20

Exemple 4-(1)

Dans 60 ml d'acétone, on dissout 7,5 g de chlorhydrate de 4-(2-phénoxyéthyl)aniline, puis on ajoute 7,5 ml d'acide chlorhydrique et on maintient le mélange à une température ne dépassant pas 10°C. Tout en agitant, on ajoute une solution de 2,3 g de nitrite de sodium dans 4,5 ml d'eau et 25 on maintient le mélange à la même température pendant 30 minutes. On ajoute 25 ml d'acrylate d'éthyle au mélange et, tout en agitant, on ajoute l'oxyde cuivreux par petites portions jusqu'à ce que le dégagement de gaz cesse. On extrait le mélange par l'éther et on lave l'extrait à trois reprises avec de l'eau, puis on chasse le solvant par distillation. On dissout le résidu dans 30 70 ml d'éthanol et, tout en agitant et en refroidissant avec de la glace, on ajoute une solution de 1,2 g d'hydroxyde de sodium dans 4 ml d'eau. Après 1 heure, on recueille les cristaux résultants par filtration et on les sèche. Après recristallisation dans de la ligroïne, on obtient 4,5 g d'acide 2-chloro-3-4-(2-phénoxyéthyl)phenyl/ propionique. P.F. : 97-99°C.

35

Exemple 4-(2)

D'une manière similaire à celle qui est décrite dans l'exemple 4-(1), on obtient le composé suivant.

Exemple	Composé obtenu	Composé de départ
5 4-(2)	Acide 2-chloro-3- <u>4-(4-chlorophenoxy)phenyl</u> propionique Substance huileuse Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$) 2,82-3,63(2H,m); 4,48(1H,t); 6,94(4H,d); 7,42(2H,d); 7,45(2H,d)	4-chloro-4'-aminobiphenyl éther Acrylate d'éthyle

Exemple 5-(1)

10 A 30 ml d'acide chlorhydrique, on ajoute 1,70 g d'éthyl 2-chloro-3-4-(4-chlorophenoxy)phenyl propionate, puis on porte le mélange au reflux pendant 6 heures, après quoi on l'extrait par l'éther. On purifie l'extrait par chromatographie sur une colonne de gel de silice, ce qui donne 1,15 g d'acide 2-chloro-3-4-(4-chlorophenoxy)phenyl propionique sous forme d'un produit huileux.
 15 Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$)
2,82-3,63(2H,m); 4,48(1H,t); 6,94(4H,d); 7,42(2H,d); 7,45(2H,d)

Exemple 5-(2)

Dans 40 ml de méthanol, on dissout 6,6 g d'éthyl 2-chloro-3-
 20 4-(2-phenoxyéthoxy)phenyl propionate, et, tout en refroidissant avec de la glace et en agitant, on ajoute une solution de 0,8 g d'hydroxyde de sodium dans 1,2 ml d'eau. On maintient le mélange dans les mêmes conditions pendant 3 heures, après quoi on neutralise la solution par l'acide acétique. On concentre ensuite la solution à siccité. On lave parfaitement le résidu avec du cyclohexane et on le dissout dans de l'eau. Après traitement avec du charbon activé, on acidifie la solution avec de l'acide chlorhydrique. On extrait la substance huileuse résultante par du chloroforme et on chasse le chloroforme par distillation, ce qui laisse 4 g d'acide 2-chloro-3-4-(1-phénylethoxy)phenyl propionique sous forme d'une substance huileuse incolore.
 25 Spectre RMN (δ ppm, CCl_4)
1,57(3H,d); 3,10(2H,m); 4,27(1H,t); 5,17(1H,q); 6,70(2H,d); 6,97(2H,d);
7,20(5H,s); 11,53(1H,s).

Exemple 6-(1)

Dans 40 ml d'éthanol, on dissout 1,46 g d'acide 2-chloro-3-
 35 4-(4-chlorobenzyl oxy)phenyl propionique et on ajoute 0,25 g d'hydroxyde de potassium. On agite le mélange à température ambiante pendant 1 heure et on recueille les cristaux résultants par filtration. Après recristallisation dans l'eau, ces cristaux donnent 1,2 g de 2-chloro-3-4-(4-chlorobenzyl oxy)phenyl propionate de potassium fondant à 161-162°C.

40

Exemples 6-(2) à 6-(4)

D'une manière similaire à celle qui est décrite dans l'exemple

6-(1), on prépare les sels suivants :

Exemple	Composé obtenu
6-(2)	2-chloro-3- <u>4-(4-chlorophenoxy)phenyl</u> /propionate de potassium P.F. 137-139°C (avec décomposition)
6-(3)	2-chloro-3- <u>4-(4-chlorophenoxy)phenyl</u> /propionate de sodium P.F. 182-183°C
6-(4)	2-chloro-3- <u>4-(1-phenylethoxy)phenyl</u> /propionate de potassium P.F. 148-150°C

Exemple 7-(1)

Dans 40 ml d'acétone, on dissout 5,3 g de chlorhydrate de 4-(3-phenoxypropyl)aniline, puis on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique et on maintient le mélange à une température ne dépassant pas 10°C. Tout en agitant, on ajoute une solution de 1,52 g de nitrite de sodium dans 3 ml d'eau et on maintient le mélange à la même température pendant 30 minutes. On ajoute 16 ml d'acide acrylique au mélange et, tout en agitant à une température de 0-5°C, on ajoute de l'oxyde cuivreux par petites portions, jusqu'à ce que le dégagement de gaz se termine. On concentre le mélange réactionnel à siccité sous pression réduite. On ajoute de l'acide chlorhydrique dilué au résidu et on extrait le mélange par le benzène. On lave la couche benzénique avec de l'eau et on ajoute une solution aqueuse de 2 g de carbonate de sodium anhydre dans 100 ml d'eau. On chauffe les cristaux résultants pour les dissoudre et ensuite on les refroidit. On filtre pour séparer les cristaux formés et on les lave avec un petit volume d'eau et d'éthanol, puis on les sèche sous pression réduite. Ce procédé donne 4 g de 2-chloro-3-4-(3-phenoxypropyl)phenyl/propionate de sodium fondant à 195-196°C.

Exemple 8-(1)

Dans 30 ml d'acétone, on dissout 3,3 g de 4-chloro-4'-amino-biphényl éther et, après avoir ajouté 4 ml d'acidé chlorhydrique, on refroidit la solution avec de la glace. Tout en agitant, on ajoute une solution de 1,15 g de nitrite de sodium dans 6 ml d'eau, 10 ml d'acrylate d'éthyle et 0,1 g d'oxyde cuivreux finement divisé, dans l'ordre mentionné. On maintient la température interne au-dessous de 20°C. Il se produit un dégagement d'azote gazeux. On retire le bain de glace après 30 minutes et on agite le mélange réactionnel à température ambiante pendant 1 heure, après quoi on le concentre sous pression réduite et on l'extract par l'éther. On chasse l'éther par distillation et on dissout l'huile résiduelle rouge dans 30 ml de méthanol. Tout en refroidissant la solution avec de la glace, on ajoute 10 g d'une solution aqueuse à 18 % d'hydroxyde de sodium. On agite le mélange sur un bain de glace pendant 15 minutes, puis on le concentre sous pression réduite. On lave parfaitement le résidu avec du cyclohexane. On recueille la matière insoluble par filtration,

on la lave avec un petit volume d'eau et on la sèche. On obtient ainsi 3 g de 2-chloro-3-4-(4-chlorophenoxy)phenylpropionate de sodium fondant à 182-183°C.

Exemples 8-(2) à 8-(5)

5 D'une manière similaire à celle qui est décrite dans l'exemple 8-(1), on prépare les composés suivants :

Exemple	Composé obtenu	Composés de départ
8-(2)	2-chloro-3-(4-phénoxy-phenyl)propionate de sodium P.F. 184-185°C	p-phénoxyaniline Acrylate d'éthyle
8-(3)	2-chloro-2-méthyl-3- <u>4-(4-chlorophenoxy)phenyl</u> propionate de sodium P.F. 151°C (avec décomposition)	4-chloro-4'-aminobiphényl éther Méthacrylate de méthyle
8-(4)	2-bromo-3- <u>4-(4-chlorophenoxy)phenyl</u> propionate de sodium P.F. 183°C	4-chloro-4'-aminobiphényl éther Acide bromhydrique Acrylate d'éthyle
8-(5)	2-chloro-3- <u>4-(4-isopropylphenoxy)phenyl</u> propionate de sodium Aiguilles blanches P.F. 195-197°C	4-isopropyl-4'-amino-biphényl éther Acrylate de méthyle

Exemple 9-(1)

Dans 600 ml d'acétone, on dissout 70 g de 4-(3-chlorobenzyl oxy)-aniline, puis on ajoute 100 ml d'acide chlorhydrique. Tout en agitant et en refroidissant avec de la glace, on introduit lentement une solution de 22,8 g de nitrite de sodium dans un volume d'eau suffisant pour atteindre un volume de 45 ml. On agite le mélange dans les mêmes conditions pendant 30 minutes, puis on ajoute 250 ml d'acrylate d'éthyle. Tout en maintenant ce mélange réactionnel à 24-26°C, on ajoute de l'oxyde cuivreux par petites portions, jusqu'à ce que le dégagement de gaz se termine. On ajoute ensuite 200 ml d'éther et on lave la couche organique à trois reprises avec de l'eau. On chasse le solvant par distillation puis on dissout le résidu dans 900 ml d'éthanol. Tout en refroidissant avec de la glace et en agitant, on introduit lentement une solution de 15 g d'hydroxyde de sodium dans une quantité d'eau suffisante pour porter le volume à 40 ml. Ensuite, on agite le mélange dans les mêmes conditions pendant 1 heure et demie et on filtre pour recueillir les cristaux résultants. Après recristallisation dans de l'éthanol dilué, on obtient 55 g de 2-chloro-3-4-(3-chlorobenzyl oxy)phenylpropionate de sodium fondant à 205-208°C.

Exemple 10-(1)

Dans 10 ml d'eau, on dissout 300 mg de 2-chloro-3-4-(1-phénylpropoxy)phényle propionate de sodium, puis on ajoute un excès d'une solution aqueuse de chlorure de calcium. Il se sépare une substance huileuse qu'on extrait 5 par un mélange 1:1 d'éther et d'acétate d'éthyle. On lave l'extrait à l'eau et on le filtre pour séparer le précipité formé. On chasse le solvant par distillation et on soumet le résidu à une recristallisation dans 4 ml d'éthanol aqueux à 50 %. On obtient ainsi 150 mg de 2-chloro-3-4-(1-phénylpropoxy)phényle propionate de calcium fondant à 145°C.

10

Exemple 11-(1)

Dans 20 ml de tétrahydrofurane, on dissout 1,0 g d'acide 2-chloro-3-4-(1-phényléthyloxy)phényle propionique. Tout en refroidissant et en agitant, on ajoute goutte à goutte 0,33 g de triéthylamine et ensuite 0,34 g de chlorocarbonate d'éthyle. On filtre pour séparer le précipité blanc résultant. On 15 ajoute goutte à goutte au filtrat, 0,31 g d'aniline, tout en refroidissant avec de la glace et en agitant. On agite le mélange pendant environ 2 heures. Après avoir chassé le tétrahydrofurane par distillation, on ajoute du chloroformé. On lave la couche chloroformique avec de l'acide chlorhydrique dilué et on la sèche sur du sulfate de magnésium. Après avoir chassé le chloroforme 20 par distillation, on purifie l'huile résultante par chromatographie sur colonne, ce qui donne 580 mg d'huile. On ajoute à cette huile un mélange d'éther de pétrole et de méthanol et on recueille les cristaux résultants par filtration. Après recristallisation dans l'éther de pétrole, on obtient le N-phényl-2-chloro-3-4-(1-phényléthyloxy)phényle propionamide, fondant à 90-91°C.

25

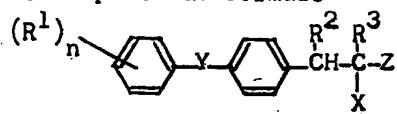
Exemples 11-(2) - 11-(3)

D'une manière similaire à celle qui est décrite dans l'exemple 11-(1), on prépare les composés suivants :

Exemple	Composé obtenu
30 11-(2)	N-butyl-2-chloro-3- <u>4-(1-phényléthyloxy)phényle</u> propionamide Substance huileuse Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$) 0,78(3H, t); 1,0-1,6(4H, m); 1,62(3H, d); 2,9-3,5(4H, m); 4,45(1H, t); 5,25(1H, q); 6,40(1H, large); 6,6-7,5(9H, m)
35 11-(3)	N-méthyl-N-butyl-2-chloro-3- <u>4-(1-phényléthyloxy)phényle</u> propionamide Substance huileuse Spectre RMN (δ ppm, $CDCl_3$) 0,87(3H, t); 1,0-1,5(4H, m); 1,57(3H, d); 2,83(3H, s); 2,8-3,5(4H, m); 4,53(1H, t); 5,27(1H, q); 6,5-7,5(9H, m)

REVENDEICATIONS

1. Composés de formule



5

dans laquelle R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur ayant 1 à 5 atomes de carbone, un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, un groupe alcoxy inférieur ayant 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe trifluorométhyle, R^2 et R^3 ont des significations identiques ou différentes et représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur ayant 1 à 5 atomes de carbone, X représente un atome d'halogène, Y représente un atome d'oxygène, un groupe alkylénethio ayant 1 à 6 atomes de carbone, un groupe alkylèneoxy ayant 1 à 6 atomes de carbone, ou un groupe alkylènedioxy ayant 1 à 6 atomes de carbone, Z représente un groupe carboxyle ou un groupe pouvant être converti en un groupe carboxyle, et n est égal à 1 ou 2.

10 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que Y est un atome d'oxygène.

15 3. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que Y est un groupe alkylénethio ayant 1 à 6 atomes de carbone.

20 4. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que Y est un groupe alkylèneoxy ayant 1 à 6 atomes de carbone.

25 5. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que Y est un groupe alkylènedioxy ayant 1 à 6 atomes de carbone.

6. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R^2 est un atome d'hydrogène.

7. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R^2 est un groupe alkyle ayant 1 à 5 atomes de carbone.

8. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R^3 est un atome d'hydrogène.

30 9. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R^3 est un groupe alkyle ayant 1 à 5 atomes de carbone.

10. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que X est un atome de chlore.

35 11. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R^1 est un atome d'hydrogène.

12. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R^1 est un groupe alkyle inférieur ayant 1 à 5 atomes de carbone.

13. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que R^1 est un atome d'halogène.

40 14. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait

que R¹ est un groupe alcoxy ayant 1 à 5 atomes de carbone.

15. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que Z est un groupe carboxyle.

16. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait
 5 que le groupe pouvant être converti en groupe carboxyle, représenté par Z,
 est un groupe formyle, un groupe cyano, un groupe aminocarbonyle, un groupe
 alcoxycarbonyle ayant 2 à 5 atomes de carbone, un groupe mono- ou di-alkylamino-
 carbonyle ayant 2 à 9 atomes de carbone, un groupe mono- ou di-cycloalkylamino-
 carbonyle ayant 6 à 13 atomes de carbone, un groupe mono- ou di-arylaminocar-
 10 bonyle ayant 7 à 16 atomes de carbone ou un sel d'un groupe carboxyle avec un
 cation non toxique ou une amine organique.

17. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait
 qu'il est l'acide 2-chloro-3-(4-benzyloxyphényl)propionique.

18. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait
 15 qu'il est le 2-chloro-3-(4-benzyloxyphényl)propionamide.

19. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait
 qu'il est l'éthyl 2-chloro-3-(4-benzyloxyphényl)propionate.

20. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait
 qu'il est l'acide 2-chloro-3-4-(4-chlorobenzyl)oxyphényllpropionique.

21. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait
 20 qu'il est l'éthyl 2-chloro-3-4-(4-chlorobenzyl)oxyphényllpropionate.

22. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait
 qu'il est l'acide 2-chloro-3-4-(3-chlorobenzyl)oxyphényllpropionique.

23. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait
 25 qu'il est l'éthyl 2-chloro-3-4-(2-chlorobenzyl)oxyphényllpropionate.

24. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait
 qu'il est l'éthyl 2-chloro-3-4-(4-fluorobenzyl)oxyphényllpropionate.

25. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait
 qu'il est l'acide 2-chloro-3-4-(1-phényléthoxy)phényllpropionique.

30. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait
 qu'il est l'éthyl 2-chloro-3-4-(1-phényléthoxy)phényllpropionate.

27. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait
 qu'il est l'acide 2-chloro-3-4-(1-phénylpropoxy)phényllpropionique.

28. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait
 35 qu'il est l'éthyl 2-chloro-3-4-(1-phénylpropoxy)phényllpropionate.

29. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait
 qu'il est l'éthyl 2-chloro-3-4-(1-méthyl-2-phényléthoxy)phényllpropionate.

30. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait
 qu'il est l'éthyl 2-chloro-3-(4-phénoxyméthylphényl)propionate.

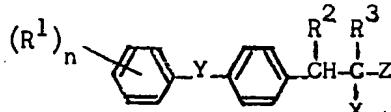
40. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait

qu'il est l'éthyl 2-chloro-3-4-(1-phénoxyéthyl)phényl7propionate.

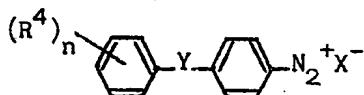
32. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est l'acide 2-chloro-3-(4-phénoxyphényl)propionique.

33. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est l'acide 2-chloro-3-4-(4-chlorophénoxy)phényl7propionique.

34. Procédé de production d'un composé de formule



10 dans laquelle les symboles R^1 , R^2 , R^3 , X , Y , Z et n ont les significations données plus haut, ce procédé étant caractérisé par le fait qu'il consiste à faire réagir un composé de formule



15 (dans laquelle R^4 représente un groupe tel que ceux qui ont été mentionnés ci-dessus pour R^1 ou bien un groupe de formule $\text{---N}_2^+ \text{---} X^-$ et les symboles X , Y et n ont les mêmes significations que ci-dessus) avec un composé de formule générale



20 dans laquelle les symboles R^2 , R^3 et Z ont les mêmes significations que ci-dessus.

35. Procédé selon la revendication 34, caractérisé par le fait qu'on effectue la réaction en présence d'un composé du cuivre.

36. Procédé selon la revendication 34, caractérisé par le fait qu'on opère la réaction en présence d'un membre choisi par l'oxyde cuivreux, l'oxyde cuivrique, le chlorure cuivreux, le chlorure cuivrique, le bromure cuivreux, le bromure cuivrique, le nitrate de cuivre et le sulfate de cuivre.

BAD ORIGINAL